

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



10/540756



(43) Date de la publication internationale
15 juillet 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/058319 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61L 27/46, A61K
6/033, 6/083, A61L 27/44, 2/025, 2/18

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/050208

(22) Date de dépôt international :
23 décembre 2003 (23.12.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/16627 24 décembre 2002 (24.12.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
CADOREL, Catherine [FR/FR]; 90, route de la Ville
Joie, F-44500 la Baule (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) :
COUGOULIC, Jean-Pierre [FR/FR]; 7 bis, avenue du
18 Juin 1940, F-44380 Pornichet (FR).

(74) Mandataires : MICHELET, Alain etc.; Cabinet Harle et
Phelip, 7, rue de Madrid, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Titre: MEDICAL OR VETERINARY MATERIAL, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Titre : MATERIAU A USAGE MEDICAL OU VETERINAIRE, SON PROCEDE D'OBTENTION ET SES APPLICATIONS

(57) Abstract: Said material is embodied in the form of a moulded part consisting of a biocompatible binder containing one or several compounds providing calcium and phosphorous, characterised in that the surface thereof is etched in order to ensure the surface placement and the surface access of elements added to the binder, i.e. calcium and phosphorous. The material can be used advantageously in order to produce endo-bone implants or bone prostheses. .

(57) Abrégé : Ce matériau se présente sous la forme d'une pièce moulée, constituée d'un liant biocompatible contenant un ou plusieurs composés réalisant un apport de calcium et de phosphore, caractérisé par le fait qu'il a subi une opération de décapage surfacique destiné à assurer la mise en surface et donc l'accès en surface des éléments ajoutés au liant, notamment du calcium et du phosphore. Ce matériau peut avantageusement être utilisé pour la réalisation d'implants endo-osseux ou de prothèses osseuses.

WO 2004/058319 A1

MATÉRIAU À USAGE MÉDICAL OU VÉTÉRINAIRE, SON PROCÉDÉ D'OBTENTION ET SES APPLICATIONS

La présente invention concerne un matériau original qui peut être utilisé dans le domaine médical ou vétérinaire, en particulier mais non exclusivement pour la réalisation d'implants endo-osseux, notamment dentaires, ou pour la réalisation de prothèses osseuses. L'invention concerne également le procédé d'obtention de ce matériau, ainsi que ses applications.

De nombreux types de matériaux, métalliques ou plastiques, sont utilisés dans le domaine médical ou vétérinaire pour le remplacement de structures biologiques (os en particulier) ou pour la fixation d'organes fonctionnels (implants dentaires ou autres...).

Le choix du matériau est réalisé en fonction de ses caractéristiques structurelles intrinsèques et également en fonction de sa biocompatibilité en terme de tolérance ou, ce qui est mieux, en terme d'acceptation biologique.

Le document FR-A-2 722 694 décrit un matériau moulé pour la réalisation d'implants endo-osseux ou de prothèses osseuses, constitué d'un polymère thermoplastique (en particulier du poly(étheréthercétone), encore appelé PEEK) comprenant de l'hydroxyapatite de calcium, du phosphate tricalcique, de l'acide orthophosphorique et une zéolite du type TiO_2 .

Malgré les résultats encourageants obtenus avec ce type de matériau, il s'avère que les résultats en terme d'intégration biologique ne sont pas tout à fait satisfaisants.

La présente invention propose un nouveau matériau dérivé de celui décrit dans le document précité FR-A-2 722 694, qui combine de bonnes qualités mécaniques générales et une très bonne biocompatibilité en terme d'acceptation biologique, susceptible d'autoriser une utilisation efficace tant dans le domaine médical que le domaine vétérinaire.

Le matériau correspondant se présente sous la forme d'une pièce moulée constituée d'un liant biocompatible contenant un ou plusieurs composés réalisant un apport de calcium et de phosphore, laquelle pièce moulée a subi une opération de décapage surfacique.

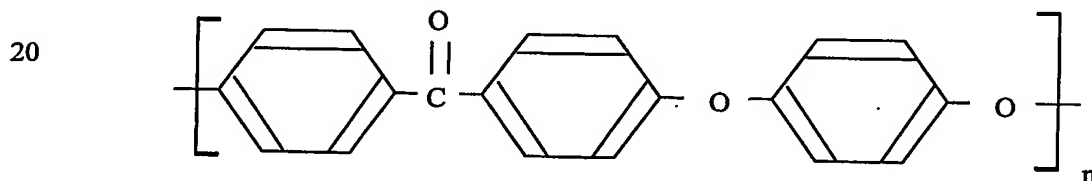
Ce décapage assure la mise en surface et donc l'accès en surface des éléments ajoutés au liant, notamment du calcium et du phosphore ; cela permet la création ou tout au moins de favoriser la création de liaisons ioniques entre ces éléments ajoutés et les éléments chimiques environnants, minéraux ou organiques, après implantation biologique de la pièce de matière. Et en cas de présence d'éléments ajoutés

résorbables, une fois ces éléments disparus, les tissus, les cellules biologiques ou les éléments chimiques environnants peuvent trouver une place d'intégration dans le matériau.

5 Cette particularité permet d'améliorer l'adhésion et la colonisation cellulaire en vue d'assurer une bonne acceptation biologique de type greffe et une bonne biocompatibilité de l'implant.

10 Le liant biocompatible est choisi en fonction de ses caractéristiques physiques après mise en forme notamment par une opération de moulage-injection. A titre d'exemple on peut utiliser un polymère thermoplastique du genre poly(étheréthercétone), un polyéther cétone, un polyéther block amides, un polysulfone, un polytétrafluoroéthylène ou encore un polyimide ; on peut aussi utiliser un polymère naturel, notamment du genre cellulose. Ce polymère peut être résorbable ou non.

15 Etant donné son haut module de Young et ses caractéristiques structurales intéressantes qui se rapprochent de celles de l'os, on utilise de préférence le poly(étheréthercétone) (PEEK). Le PEEK est un polymère semi-cristallin formé d'une chaîne linéaire aromatique basée sur la répétition d'unités suivantes :



25 Les caractéristiques de ce polymère sont développées dans la brochure commerciale éditée en 1992 par la Société ICI MATERIALS : « Victrex PEEK, the high temperature engineering thermoplastic-properties and processing ».

30 Les apports en calcium et en phosphore sont avantageusement réalisés par des phosphates de calcium issus par exemple de phosphate tricalcique ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), de phosphate dicalcique ou monétite (Ca H PO_4), d'hydroxyapatite de calcium ($(\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH})$ ou $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{H}_2\text{O})$), avec une formulation stoechiométrique ou non, ou de produits les contenant.

35 La présence de phosphates de calcium permet au matériau de se rapprocher de la composition naturelle de l'os afin de renforcer la biocompatibilité. On utilise de préférence des produits contenant des phosphates de calcium au moins partiellement résorbables.

En particulier, l'hydroxyapatite de calcium est un composant que l'on retrouve dans l'os. On peut avantageusement l'utiliser sous sa forme non stoechiométrique, car il est de ce fait légèrement résorbable, ce qui est intéressant pour l'intégration tissulaire.

5 Le phosphate dicalcique ou tricalcique présente l'intérêt d'être peu onéreux et d'être l'un des composants biologiques de base pour la formation d'hydroxyapatite de calcium ; il est d'autre part résorbable et a également une fonction cicatrisante. On peut encore utiliser ces différents apports de phosphates de calcium en mélange.

10 Outre l'apport de phosphates de calcium le matériau moulé conforme à l'invention peut comporter de l'acide orthophosphorique ($H_3(PO_4)$). L'acide orthophosphorique en nature est prescrit comme fixateur de calcium et comme acidifiant ; il s'agit en outre d'un constituant fondamental des nucléotides qui sont les unités de base des acides nucléiques, lesquels participent à la constitution du noyau des cellules vivantes.

15 En outre, le matériau selon l'invention est avantageusement chargé d'un ou de plusieurs composés permettant de créer ou de favoriser les liaisons électrostatiques avec le milieu environnant. Cette ou ces charges peuvent être choisies parmi les zéolites et/ou certains oxydes ; on peut en particulier envisager d'utiliser les céramiques genre dioxyde de titane (TiO_2), dioxyde de zirconium (ZrO_2), oxyde d'aluminium (Al_2O_3) ou dioxyde de silicium (SiO_2).

20 Les charges en question sont des composés électrostatiques qui permettent une fonction d'accrochage ionique ; elles ont en outre une masse molaire élevée et elles contribuent à améliorer la radio-opacité du matériau.

25 Le matériau selon l'invention est mis en forme par moulage, type injection ou extrusion, d'un mélange homogène de constituants. Le matériel et les conditions de moulage sont adaptés à ce mélange, et notamment à la nature du liant utilisé.

Pour conserver un matériau moulable ayant suffisamment de tenue et de résistance, le liant polymère représente au moins 65 %, et de préférence 65 % à 90 %, en poids du matériau final.

30 D'autre part, pour apporter suffisamment d'éléments chimiques destinés à favoriser l'intégration biologique, les composants complémentaires (phosphate tricalcique et/ou phosphate dicalcique et/ou hydroxyapatite de calcium, associé(s) éventuellement à au moins un composé de type zéolite ou oxyde par exemple, destiné à améliorer l'électrostaticité et la radio-opacité, et à de l'acide orthophosphorique) représentent
35 entre 10 et 35 % en poids du matériau final.

Un bon compromis, notamment en terme de caractéristiques mécaniques correspond sensiblement à 80 % en poids de liant polymère et 20 % en poids de composant(s) complémentaire(s).

5 L'invention concerne également le procédé d'obtention de ce matériau. Le procédé correspondant consiste : - à mélanger de façon homogène un liant moulable biocompatible avec un ou plusieurs composés réalisant un apport de calcium et de phosphate, - à faire subir au mélange obtenu une opération de moulage, - à effectuer une ou plusieurs opérations de décapage de surface et de décontamination de la pièce moulée, - à conditionner aseptiquement ladite pièce décontaminée.

10 L'opération de décapage surfacique est avantageusement réalisée au moyen d'au moins un bain dans une solution, en particulier de produit décapant, soumise aux ultrasons.

De préférence, les opérations de décapage surfacique et de décontamination s'effectuent par passage de la pièce moulée dans des bains successifs d'acide chlorhydrique ou sulfurique, d'acétone, d'eau oxygénée, d'hypochlorite de sodium et de produit(s) désinfectants(s), soumis aux ultrasons, séparés par des opérations de rinçage à l'eau ou de passage dans des bains d'eau soumis aux ultrasons.

Exemples

20 Des mélanges de base sont réalisés à partir de poly(étheréthercétone) (PEEK), de phosphate tricalcique ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), et de dioxyde de titane (TiO_2).

Le PEEK se présente sous la forme d'une poudre ou de granulés (taille : environ 100 microns), distribués par la Société Victrex Europa GmbH, Hauptstr. 11 D-65719 HOFHEIM - Allemagne.

25 Le phosphate tricalcique est disponible sous forme poudreuse (grains de taille voisine de 200 microns); il est par exemple commercialisé par la S.A. Coopération Pharmaceutique Française, 77020 MELUN - France.

L'oxyde de titane est également disponible sous la forme d'une poudre distribuée par la S.A. Coopération Pharmaceutique Française, 77020 MELUN - France ;

30

a) Proportions

Il est indiqué ci-après quelques exemples de compositions possibles :

Mélange 1 (10 % de charges)

35 - PEEK : 90 % en poids
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: 5 % en poids

Mélange 2 (20 % de charges)

- PEEK : 80 % en poids
- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: 10 % en poids

- TiO_2 : 5 % en poids

- TiO_2 : 10 % en poids

Mélange 3 (30 % de charges)

- PEEK : 70 % en poids

5 - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: 15 % en poids

- TiO_2 : 15 % en poids

Mélange 4

- PEEK : 65 % en poids

- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$: 17,5 % en poids

- TiO_2 : 17,5 % en poids

b) Malaxage

10 Les constituants de chaque mélange sont placés dans un mélangeur à turbine jusqu'à obtention d'une parfaite homogénéisation.

c) Séchage

15 Chaque mélange homogène obtenu est séché dans une étuve à circulation d'air pendant 3 heures à 150°C.

d) Moulage

20 L'opération de moulage est réalisée sur presse à injecter type KRAUSS-MAFFEI, Modèle 90-340-32, Société KRAUSS MAFFEI FRANCE, 92632 GENNEVILLIERS - FRANCE.

25 Les conditions de préparation du matériel et les conditions de moulage du mélange correspondent à la brochure commerciale « ICI MATERIALS » indiquée ci-avant.

Le PEEK étant un thermoplastique semi-cristallin, il est nécessaire de chauffer le moule à une température au moins supérieure à celle de sa transition vitreuse (140°C). Sinon la qualité de surface des pièces moulées en serait affectée. En effet, le voile de surface serait en phase amorphe et le cœur en phase cristalline ; si le moule était trop froid, les pièces pourraient même avoir un caractère totalement amorphe et les caractéristiques mécaniques chuteraient sévèrement.

30 La thermorégulation du moule est assurée par un réchauffeur d'huile permettant de le maintenir à une température de l'ordre de 160°C. Des moyens d'isolation limitent les dispersions thermiques et préservent les organes périphériques de la presse à injecter. Ces moyens peuvent se présenter sous la forme de plaques isolantes formées d'un complexe de fibres de verre.

35 Pour les injections en série, un vibreur sera avantageusement fixé sur la trémie afin de favoriser l'écoulement du mélange.

De façon générale, le moulage est réalisé à une température de l'ordre de 340 à 400°C et à une pression d'injection voisine de 70 à 140 MPa.

Le moule peut être conformé en fonction de la pièce que l'on désire obtenir, par exemple pour la réalisation d'une prothèse osseuse, notamment pour des applications orthopédiques. On peut également obtenir un bloc de matière que l'on va ensuite découper ou usiner selon la forme désirée, pour un comblement osseux ou un implant, type dentaire par exemple .

e) Décapage surfacique - décontamination

Une fois le matériau moulé obtenu, on le soumet à des opérations de décapage surfacique et de décontamination, avant conditionnement aseptique.

Ces opérations sont avantageusement conduites dans un premier temps par passage du matériau moulé dans différents bains de produits soumis aux ultrasons ; chaque produit utilisé peut jouer un rôle de décapant surfacique ou de désinfectant, ou les deux à la fois.

En tout état de cause, le ou les produits assurant la fonction de décapage surfacique sont adaptés, en liaison avec les ultrasons, de manière à faire apparaître en surface notamment le phosphore et le calcium (sous forme de phosphate de calcium), et le dioxyde de titane. L'accessibilité en surface du phosphate de calcium favorise les échanges avec l'environnement et l'accrochage électrostatique de certains éléments chimiques présents dans l'environnement biologique du matériau après implantation ; ces échanges et/ou ces accrochages électrostatiques induisent une pénétration cellulaire dans le matériau implanté. Egalement, la présence en surface de dioxyde de titane potentialise ces échanges et la présence de liaisons électrostatiques.

En outre, le phosphate de calcium étant au moins partiellement résorbable, sa disparition après implantation du matériau permet la création de cavités ou d'un réseau de cavités, favorisant la pénétration cellulaire des tissus environnants.

Les produits utilisés pour ces opérations de décapage et de décontamination peuvent être l'acide chlorhydrique, (HCl, par exemple à 30 %) ou l'acide sulfurique (~~H₂SO₄~~, par exemple à 30 %), l'acétone (C₃H₆O), l'eau oxygénée (H₂O₂, à 110 vol. ou 30 % par exemple), et/ou l'hypochlorite de sodium (NaClO) utilisés de préférence en combinaison. Avantageusement, on utilise des bains complémentaires de produits à fonction purement désinfectante, du genre Gigasept (marque déposée) ou Lysetol (marque déposée).

Le protocole correspondant pour mettre en œuvre ces opérations de décapage/décontamination peut consister à placer l'implant dans les différents bains successifs suivants soumis aux ultrasons :

- HCl 30 % : 20 mn
- 5 - H₂O : 10 mn (ou rinçage)
- acétone : 20 mn
- H₂O : 10 mn (ou rinçage)
- H₂O₂ 30 % : 20 mn
- NaClO : 20 mn
- 10 - H₂O : 10 mn (ou rinçage)
- Gigasept 12 % : 60 mn
- H₂O Ppi : 20 mn (ou rinçage)

L'implant est inséré dans une gaine de stérilisation pour son passage en autoclave ; il subit ensuite un cycle de stérilisation à une température de l'ordre de 135°C pendant 10 minutes, sous une pression de l'ordre de 2150 mbar. Cette opération de stérilisation par autoclave contribue à la fonction de décapage surfacique ; elle peut être associée à un traitement par oxyde d'éthylène ou par rayons gamma.

20 f) Résultats

Une analyse par microscope électronique à balayage (MEB) montre que les opérations de décapage/décontamination et de stérilisation favorisent l'apparition des phosphates de calcium en surface. Ces phosphates de calcium émergent par des micropores et cristallisent.

25 Après implantation, l'analyse de surface montre la présence de trous et de crevasses en surface du matériau, et également la présence de carbone, d'oxygène et d'azote, alors que l'on retrouve peu de calcium et de phosphore en rapport aux concentrations initiales intégrées.

Cela tend à montrer la disparition partielle des particules de phosphate de calcium en surface, et la colonisation des trous et crevasses par des matériaux biologiques environnants, signe d'une acceptation biologique de type greffe.

30 Une analyse clinique à partir d'implants posés montre que le matériau en question développe à son contact une corticale osseuse conséquence des caractéristiques physiques et atomiques du matériau.

Il s'agit là d'un véritable principe de greffe ; ces résultats démontrent la réalité clinique d'une intégration du matériau au tissu environnant.

- REVENDICATIONS -

1.- Matériau à usage médical ou vétérinaire, en particulier pour la réalisation d'implants endo-osseux notamment dentaires, ou pour la réalisation de prothèses osseuses, lequel matériau se présente sous la forme d'une pièce moulée, constituée d'un liant biocompatible contenant un ou plusieurs composés réalisant un apport de calcium et de phosphore, caractérisé par le fait qu'il a subi une opération de décapage surfacique.

2.- Matériau selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte du phosphate de calcium comme composé réalisant l'apport de calcium et de phosphore, lequel phosphate de calcium est issu d'hydroxyapatite de calcium et/ou de phosphate dicalcique ou tricalcique.

3.- Matériau selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il comporte un liant en forme de polymère thermoplastique.

4.- Matériau selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il comporte un liant en forme de polymère thermoplastique du genre PEEK (polyétheréthercétone)

5.- Matériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comporte un liant en forme de polymère naturel du genre cellulose.

6.- Matériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comporte un composé de type zéolite ou oxyde, genre TiO_2 , SiO_2 , Al_2O_3 ou ZrO_2 .

7.- Matériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comporte :

- 65 à 90 % en poids de liant polymère , et
- 10 à 35 % en poids de composant(s) complémentaire(s) en forme d'hydroxyapatite de calcium et/ou de phosphate dicalcique ou tricalcique, associé(s) éventuellement à au moins une zéolite ou un oxyde.

8.- Procédé d'obtention du matériau à usage médical ou vétérinaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il consiste :

- à mélanger de façon homogène un liant moulable biocompatible avec un ou plusieurs composés réalisant un apport de calcium et de phosphore,
- à faire subir au mélange obtenu une opération de moulage,
- à effectuer une ou plusieurs opérations de décapage de surface et de décontamination de la pièce moulée,
- conditionner aseptiquement ladite pièce décontaminée.

9.- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'opération de décapage surfacique est réalisée au moyen d'au moins un bain dans une solution soumise aux ultrasons.

5 10.- Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'opération de décapage surfacique est réalisée au moyen d'au moins un bain de produit décapant soumis aux ultrasons.

11.- Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le traitement de surface est réalisé par passage du matériau moulé dans différents bains successifs soumis aux ultrasons.

10 12.- Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le traitement de surface est réalisé par passage du matériau moulé dans au moins un bain d'acide du type acide chlorhydrique ou acide sulfurique.

15 13.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 ou 12, caractérisé en ce que le traitement de surface est réalisé par passage du matériau dans au moins un bain d'acétone.

14.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que le traitement de surface est réalisé par passage du matériau dans au moins un bain d'eau oxygénée.

20 15.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisé en ce que le traitement de surface est réalisé par passage du matériau dans au moins un bain de d'hypochloride de sodium.

25 16.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre la pièce moulée à un traitement de décontamination au moyen de bains réalisant le traitement surfacique de décapage/décontamination, associés à au moins un bain complémentaire de produit décontaminant.

30 17.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 16, caractérisé en ce que les opérations de décapage surfacique et de décontamination s'effectuent par passage de la pièce moulée dans des bains successifs d'acide chlorhydrique ou sulfurique, d'acétone, d'eau oxygénée, d'hypochloride de sodium et de produit(s) désinfectant(s), soumis aux ultrasons, séparés par des opérations de rinçage à l'eau ou de passage dans des bains d'eau soumis aux ultrasons.

18.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 17, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre la pièce moulée à une opération de stérilisation par autoclave après passage dans au moins un bain de solution soumise aux ultrasons.

19.- Application du matériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 18, pour la réalisation d'implants endo-osseux, notamment dentaires.

5 20.- Application du matériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 18, pour la réalisation de prothèses osseuses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No

/FR 03/50208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/46 A61K6/33 A61K6/083 A61L27/44 A61L2/025
A61L2/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 100 55 465 A (BLZ GMBH) 23 May 2002 (2002-05-23) paragraphs '0012! - '0014!, '0016!, '0022!, '0026!, '0030!; claims 1-3,7,8,10	1-4,8
Y	----- WO 96/03161 A (COUGOULIC JEAN PIERRE ; COUGOULIC JULIE (FR); COUGOULIC LINDA (FR)) 8 February 1996 (1996-02-08) cited in the application * p. 5, Examples - p .16, alinéa 3 *claims 1-13 ----- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

2 June 2004

Date of mailing of the International search report

16/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Laffargue-Haak, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

/FR 03/50208

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOYAN B D ET AL: "Role of material surfaces in regulating bone and cartilage cell response" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 17, no. 2, 1996, pages 137-146, XP004032811 ISSN: 0142-9612 page 139, column 2, paragraph 2 - page 140, column 2, paragraph 4	1-20
P,X	TAN K H ET AL: "Scaffold development using selective laser sintering of polyetheretherketone-hydroxyapatite biocomposite blends" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 24, no. 18, August 2003 (2003-08), pages 3115-3123, XP004441792 ISSN: 0142-9612 abstract; figures 1,7a-d	1-20
P,X	ABU BAKAR M S ET AL: "Tensile properties, tension-tension fatigue and biological response of polyetheretherketone-hydroxyapatite composites for load-bearing orthopedic implants" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 24, no. 13, June 2003 (2003-06), pages 2245-2250, XP004420014 ISSN: 0142-9612 page 2247, column 1, paragraph 1	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/FR 03/50208

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 10055465	A	23-05-2002	DE	10055465 A1	23-05-2002
			WO	02070031 A1	12-09-2002
WO 9603161	A	08-02-1996	FR	2722694 A1	26-01-1996
			AU	3081995 A	22-02-1996
			WO	9603161 A1	08-02-1996
			US	5872159 A	16-02-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No

P R 03/50208

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61L27/46 A61K6/33 A61K6/083 A61L27/44 A61L2/025
A61L2/18

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61L A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 100 55 465 A (BLZ GMBH) 23 mai 2002 (2002-05-23) alinéas '0012! - '0014!, '0016!, '0022!, '0026!, '0030!; revendications 1-3,7,8,10	1-4, 8
Y	WO 96/03161 A (COUGOULIC JEAN PIERRE ; COUGOULIC JULIE (FR); COUGOULIC LINDA (FR)) 8 février 1996 (1996-02-08) cité dans la demande * p. 5, Exemples - p. 16, alinéa 3 *revendications 1-13	1-20

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 juin 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/06/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Laffargue-Haak, T

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

ide Internationale No

1/FR 03/50208

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>BOYAN B D ET AL: "Role of material surfaces in regulating bone and cartilage cell response"</p> <p>BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 17, no. 2, 1996, pages 137-146, XP004032811</p> <p>ISSN: 0142-9612</p> <p>page 139, colonne 2, alinéa 2 - page 140, colonne 2, alinéa 4</p>	1-20
P,X	<p>TAN K H ET AL: "Scaffold development using selective laser sintering of polyetheretherketone-hydroxyapatite biocomposite blends"</p> <p>BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 24, no. 18, août 2003 (2003-08), pages 3115-3123, XP004441792</p> <p>ISSN: 0142-9612</p> <p>abrégé; figures 1,7a-d</p>	1-20
P,X	<p>ABU BAKAR M S ET AL: "Tensile properties, tension-tension fatigue and biological response of polyetheretherketone-hydroxyapatite composites for load-bearing orthopedic implants"</p> <p>BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 24, no. 13, juin 2003 (2003-06), pages 2245-2250, XP004420014</p> <p>ISSN: 0142-9612</p> <p>page 2247, colonne 1, alinéa 1</p>	1-20

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No

/FR 03/50208

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 10055465 A	23-05-2002	DE 10055465 A1	23-05-2002
		WO 02070031 A1	12-09-2002
WO 9603161 A	08-02-1996	FR 2722694 A1	26-01-1996
		AU 3081995 A	22-02-1996
		WO 9603161 A1	08-02-1996
		US 5872159 A	16-02-1999